

О. Г. Кметь, Т. І. Кметь

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПІРАЦЕТАМУ І МЕМАНТИНУ ПРИ ГОСТРІЙ ГІПОКСІЇ

Буковинський державний медичний університет,  
ДП НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України, Чернівці

### Вступ

Питання фармакотерапії церебральної патології, яка посідає одне з перших місць у структурі загальної смертності в Україні, мають особливе значення [1; 2]. Тяжкі медико-соціальні наслідки ішемічного інсульту, його значна поширеність, у тому числі серед населення працездатного віку, визначають актуальність досліджень у галузі медикаментозної терапії гострих порушень мозкового кровообігу. До препаратів, що виявляють високу активність в умовах різного виду гіпоксії, належить пірацетам [3]. Оскільки за умов гіпоксії відбувається гіперактивація глутаматергічної передачі, що призводить до інтенсивного надходження іонів кальцію в клітину та її ушкодження, доцільне застосування лікарських засобів, які б сповільнили цей процес. Такі властивості має мемантин — неконкурентний антагоніст NMDA-підтипу глутаматних рецепторів [4].

**Метою** нашого дослідження було вивчити лікувальні

властивості поєднаного застосування пірацетаму та мемантину за умов гострої гіпобаричної гіпоксії.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на статевонезрілих [5] середньостійких до гіпоксії самцях безпородних білих щурів масою 0,065–0,075 кг.

Для вивчення лікувальних властивостей поєднаного застосування пірацетаму та мемантину досліджували засоби ввели одразу після припинення дії гіпоксії. Пірацетам («Дарниця», Україна) та мемантин («Акатинол-мемантин», фірма «Мерц», Німеччина) вводили одноразово внутрішньочеревинно у дозах відповідно 200 мг/кг [6] і 10 мг/кг [7].

Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали за допомогою проточної барокамери шляхом розрідження повітря до величин, що еквівалентні висоті 12 000 м, зі швидкістю 50 м/с. На «висотному плато» щурів утримували до моменту другого агонального

вдиху, після чого здійснювали «спуск» на попередню нульову висоту, відновлюючи нормальний атмосферний тиск і життєдіяльність тварин.

Евтаназію щурів виконували шляхом декапітації через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії, швидко брали мозок, який зберігали в рідкому азоті до проведення подальших досліджень. Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стан антиоксидантної системи (АОС) досліджували в гомогенаті тканин фронтальної кори, блідої кулі, хвостатого ядра, гіпокампа, які виділяли на зрізах переднього мозку згідно з стереотаксичним атласом мозку статевонезрілих щурів [4].

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБКАП), які визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою [6], розраховуючи кількість ТБКАП у мікромолях на грам тканини. Стан АОС мозку оцінювали за активністю основних ферментів — каталази [КФ 1.11.1.6] [8] і глутатіонпероксидази (ГП) [КФ 1.11.1.9] [6]. Активність ка-



талази виражали в мікромолях пероксиду водню, що розклався за хвилину на міліграм білка, а глутатіонпероксидази — у мілімолях окисненого глутатіону за хвилину на міліграм білка. Антигіпоксанти дію препаратів оцінювали за активністю  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази [КФ 3.6.1.3] [9], яка є ключовим ферментом нейронів і характеризує стан енергетичного обміну клітини. Активність даного ферменту виражали в наномолях неорганічного фосфору ( $\text{P}_i$ ), що утворився за хвилину на міліграм білка.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті експериментальних досліджень було встановлено, що у постгіпоксичних тварин порівняно з контрольними щурами, вірогідно зростає вміст ТБК-активних продуктів (табл. 1): у корі головного мозку в 2,2 разу ( $P<0,05$ ); гіпокампі — 1,9 разу ( $P<0,05$ ); блідій кулі — 1,5 разу ( $P<0,05$ ); хвостатому ядрі — 1,6 разу

( $P<0,05$ ). У групі тварин, яким після гіпоксії окремо вводили пірацетам і мемантин, вміст досліджуваного показника вірогідно знижувався у середньому в 1,1 разу. Одночасне застосування пірацетаму та мемантину знижувало вміст ТБКАП у корі головного мозку в 1,3 разу ( $P<0,05$ ); гіпокампі, блідій кулі — 1,2 разу ( $P<0,05$ ), у хвостатому ядрі — 1,1 разу ( $P<0,05$ ) порівняно з даними у тварин, яким після гіпоксії вводили еквівалентну кількість фізіологічного розчину.

Одночасно активність каталази вірогідно зменшувалась у групі тварин, які піддавались дії гіпоксії без введення препаратів порівняно з контрольними щурами в середньому в 2,7 разу ( $P<0,05$ ). Окреме введення пірацетаму та мемантину вірогідно підвищувало активність досліджуваного ферменту у корі відповідно в 1,2 та 1,4 разу; гіпокампі, блідій кулі та хвостатому ядрі — 1,1 разу. Активність даного ферменту зростала в усіх досліджуваних структурах при поєднаному введенні препаратів після гіпоксії: у корі — в 2,0 разу ( $P<0,05$ ); гіпокампі та хвостатому ядрі — 1,2 разу ( $P<0,05$ ),

у блідій кулі в 1,4 разу ( $P<0,05$ ) порівняно з тваринами, яким після гіпоксії вводили фізіологічний розчин.

Активність ГП у постгіпоксичних тварин вірогідно знижувалась у корі головного мозку — 1,5 разу ( $P<0,05$ ); а у гіпокампі, блідій кулі та хвостатому ядрі — зростала в середньому в 1,3 разу ( $P<0,05$ ) порівняно з контролем (рисунок). При цьому активність досліджуваного ферменту у групі тварин, яким окремо вводили пірацетам і мемантин, зростала у корі головного мозку в середньому в 1,2 разу ( $P<0,05$ ); гіпокампі, блідій кулі та хвостатому ядрі — в 1,1 разу ( $P<0,05$ ) порівняно з даними у постгіпоксичних тварин. Поєднане введення досліджуваних лікарських засобів вірогідно підвищувало активність ГП: у корі — у 1,5 разу; гіпокампі — в 1,2 разу ( $P<0,05$ ); блідій кулі та хвостатому ядрі — в 1,1 разу порівняно з даними у щурів, які піддавалися дії гіпоксії без введення препаратів.

При порівнянні активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази (табл. 2) у постгіпоксичних тварин із контрольними виявлено вірогідне зниження у корі головного мозку

Таблиця 1

Вміст ТБК-активних продуктів й активність каталази у досліджуваних структурах головного мозку при окремому та поєднаному введенні пірацетаму та мемантину після моделювання гострої гіпоксії,  $M \pm m$ ,  $n=7$

Досліджувані структури	Контроль (нормоксія)	Гіпоксія	Гіпоксія + пірацетам	Гіпоксія + мемантин	Гіпоксія і пірацетам + мемантин
Вміст ТБК-активних продуктів, мкмоль/г тканини					
Кора головного мозку	8,55±0,59	19,03±0,76*	16,13±0,27**	17,76±0,54***	14,45±0,48*##
Гіпокамп	2,04±0,12	3,85±0,14*	3,65±0,12*	3,53±0,17*	3,12±0,31*##
Бліда куля	3,47±0,11	5,36±0,12*	5,01±0,15**	4,74±0,27***	4,33±0,18*##
Хвостате ядро	3,18±0,12	5,20±0,10*	5,07±0,04**	4,98±0,08***	4,76±0,12*##
Активність каталази, мкмоль/(хв · мг білка)					
Кора головного мозку	1,10±0,06	0,25±0,02*	0,31±0,08**	0,34±0,06***	0,49±0,03*##
Гіпокамп	1,32±0,06	0,75±0,03*	0,82±0,05**	0,77±0,09*	0,93±0,02*##
Бліда куля	0,77±0,05	0,27±0,02*	0,29±0,07*	0,33±0,06**	0,37±0,01*##
Хвостате ядро	1,55±0,03	1,02±0,04*	1,09±0,03**	1,10±0,02***	1,17±0,01*##

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — Показники вірогідно відрізняються від даних у контрольній групі тварин; \*\* — показники вірогідно відрізняються від даних постгіпоксичних тварин; # — показники вірогідно відрізняються від даних постгіпоксичних тварин з окремим введенням пірацетаму ( $P<0,05$ ); \* — вірогідно відрізняються від даних постгіпоксичних тварин з окремим введенням мемантину ( $P<0,05$ ).



ку в 2 рази ( $P < 0,05$ ), гіпокампі — 1,7 рази ( $P < 0,05$ ), блідій кулі — 3,6 рази ( $P < 0,05$ ), хвостатому ядрі — 1,8 рази ( $P < 0,05$ ). Окреме застосування пірацетаму та мемантину після гострої гіпоксії підвищувало активність даного ферменту в середньому в корі головного мозку — в 1,2 рази ( $P < 0,05$ ); гіпокампі, блідій кулі та хвостатому ядрі — 1,1 рази ( $P < 0,05$ ) порівняно з постгіпоксичними щурами. При поєднаному введенні пірацетаму та мемантину після гіпоксії, спостерігали зростання даного ферменту в усіх досліджуваних структурах головного мозку в середньому в 1,3 рази ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, поєднане введення пірацетаму та мемантину після гострої гіпоксії нормалізує пероксидне окиснення ліпідів і підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту.

Отримані нами експериментальні дані, а також відомості з літератури дають можливість зробити припущення щодо механізму дії поєднаного застосування досліджуваних препаратів за умов гострої гіпоксії. Як відомо [9], одним із пускових механізмів загибелі нейрона є активація NMDA-глутаматних рецепторів. Пірацетам також збуджує дані рецептори [3]. Проте мемантин є їхнім блокатором. За рахунок

цього поєднання, на нашу думку, компенсується можливий недостатній вплив пірацетаму при гострих гіпоксичних станах.

## Висновки

1. Гостра гіпоксія сприяє вірогідному зростанню вмісту ТБК-активних продуктів, зниженню активності каталази та  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази головного мозку лабораторних щурів.

2. Поєднане введення пірацетаму та мемантину після створення гострої гіпобаричної гіпоксії знижує вміст ТБК-активних продуктів, підвищує активність каталази та  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази ефективніше, ніж окреме застосування даних лікарських препаратів.

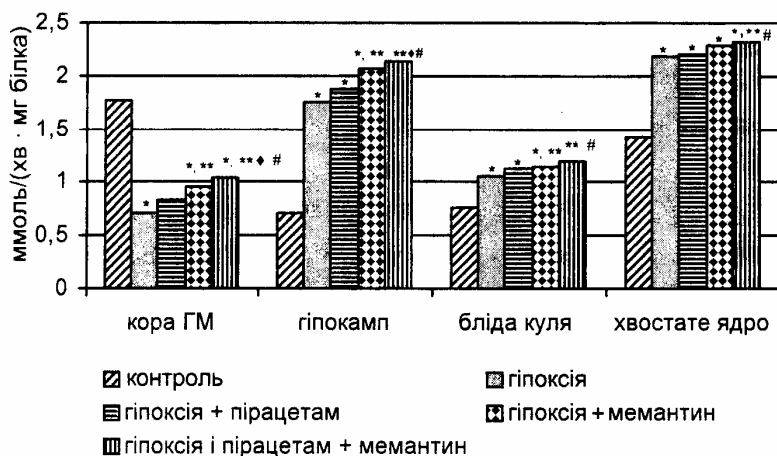


Рисунок. Активність глутатіонпероксидази у досліджуваних структурах головного мозку при окремому та поєднаному введенні пірацетаму та мемантину після моделювання гострої гіпоксії,  $M \pm m$ ,  $n=7$

Примітка. \* — показники вірогідно відрізняються від даних у контрольній групі тварин; \*\* — показники вірогідно відрізняються від даних у постгіпоксичних тварин; # — показники вірогідно відрізняються від даних у постгіпоксичних тварин із окремим введенням пірацетаму ( $P < 0,05$ ); ♦ — вірогідно відрізняються від показників у постгіпоксичних тварин з окремим введенням мемантину ( $P < 0,05$ ).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бибик О. Ю. Пошук засобів медикаментозної профілактики гострої ішемії головного мозку // Ліки. — 1999. — № 2. — С. 83-85.
2. Бурчинський С. Г. Старіння мозку та вікова патологія: від фармакології до фармакотерапії // Вісн. фармак. та фармацевт. — 2002. — № 1. — С. 12-17.
3. Калиева К. Д., Березов Т. Т. Влияние пирацетама на статус перекисного окисления липидов ткани мозга собак на фоне острой гипоксии // Вопросы биол. мед. и фармацевт. химии. — 2003. — № 4. — С. 41-43.
4. Сидорова І., Беленічев І., Коваленко С. Стратегія цілеспрямованого пошуку лікарських засобів церебропротективної дії // Вісник фармак. та фармацевт. — 2004. — № 9. — С. 22-25.
5. Заморський І. І., Кметь О. Г. Модель виявлення вікової чутливості

Таблиця 2

Активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази (хв · мг білка) у досліджуваних структурах головного мозку при окремому та поєднаному введенні пірацетаму й мемантину після моделювання гострої гіпоксії,  $M \pm m$ ,  $n=7$

Досліджувані структури	Контроль (нормоксія)	Гіпоксія	Гіпоксія + пірацетам	Гіпоксія + мемантин	Гіпоксія і пірацетам + мемантин
Кора головного мозку	0,38±0,02	0,19±0,01*	0,23±0,02**	0,25±0,01**	0,29±0,01***
Гіпокамп	0,62±0,03	0,36±0,02*	0,39±0,03*	0,41±0,01**	0,46±0,02***#
Бліда куля	1,16±0,02	0,32±0,02*	0,36±0,01*	0,37±0,01**	0,40±0,01***#
Хвостате ядро	1,62±0,03	0,89±0,03*	0,95±0,02*	0,98±0,02**	1,02±0,01***#

до дії ксенобіотиків за ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку // Тези доп. наук. конф. «Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків». — Чернівці: Медик, 2002. — С. 6.

6. *Кметь О. Г.* Вплив різних доз пірацетаму на стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги головного мозку за гострої гіпоксії // Буковин.

мед. вісник. — 2004. — Т. 8, № 3. — С. 164-168.

7. *Гмиро В. Е., Сердюк С. Е.* Поиск избирательных блокаторов NMDA и AMPA/каинатных рецепторов в ряду бис-амониевых соединений с адамантильными радикалами // Эксперим. и клин. фармакология. — 2000. — Т. 63, № 1. — С. 7-13.

8. *Королюк М. А., Иванова Л. И.,*

*Майорова И. Г.* Метод определения активности каталазы // Лабор. дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.

9. *Amphetamine selectivity blocks inhibitory glutamate transmission in dopamine neurohs / A. Paladini Carlos, D. Fiorillo Christopher, Hitoshi Motikawa, John T. Williams // Nature Neurosci. — 2001. — Vol. 4, N 3. — P. 275-281.*